FACULTE DE MEDECINE
KREMLIN-BICETRE
UNIVERSITE PARIS XI

ANNEE 1972

THESE

N° 71

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michèle SUREAU née QUENTIN

le 1 juillet 1947 à PARIS 18e

Etudiant hospitalier

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

LES TRAITEMENTS MODERNES DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Remarques thérapeutiques concernant l'efficacité du traitement classique et des associations comportant Rifampicine et Ethambutol

D'après l'étude de 83 cas en milieu sanatorial

Président : M. MANIGAND, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
KREMLIN-BICETRE
UNIVERSITE PARIS XI

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michèle SUREAU née QUENTIN

le 1 juillet 1947 à PARIS 18e

Etudiant hospitalier

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

LES TRAITEMENTS MODERNES DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Remarques thérapeutiques concernant l'efficacité du traitement classique et des associations comportant Rifampicine et Ethambutol

D'après l'étude de 83 cas en milieu sanatorial

Président : M. MANIGAND, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents,

A Monsieur le Docteur Albert BEZANÇON.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552726_0010

A Monsieur le Professeur Agrégé MANIGAND

Service de Médecine Générale du Professeur DEPARIS,
à l'Hôpital KREMLIN-BICETRE.

Qui m'a fait l'honneur de bien vouloir présider cette thèse.

Je le prie de trouver ici l'hommage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé MANIGAND

Service de Médecine Générale du Professeur DEPARIS,
à l'Hôpital KREMLIN-BICETRE.

Qui m'a fait l'honneur de bien vouloir présider cette thèse.

Je le prie de trouver ici l'hommage de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur KERAMBRUN

Médecin-Directeur du Sanatorium Fernand BEZANÇON
à SAINT-MARTIN-DU-TERTRE.

Qui inspira et guida ce travail réalisé dans son Etablissement.

En hommage de ma respectueuse gratitude.

PLAN DETAILLE

I - INTRODUCTION

II - PROTOCOLE D'ETUDE

II 1 - Choix des malades

II 2 - Appréciation de l'efficacité thérapeutique sur le plan clinique

II 3 - Appréciation de l'efficacité sur le plan bactériologique

II 4 - Appréciation de l'efficacité sur le plan radiologique

II 5 - Appréciation du devenir des malades sortis du sanatorium.

III - RESULTATS ANALYTIQUES

III 1- Evolution comparée sur le plan clinique

III 2- Evolution comparée sur le plan bactériologique

A - Etude de l'ensemble des cas

B - Interprétation statistique

C - Etude des cas richement bacillifères

D - Conclusion

III 3- Evolution comparée sur le plan radiologique

A - Bilan du troisième mois

B - Bilan du sixième mois

C - Conclusion

III 4 - Devenir des malades sortis du sanatorium après arrêt de tout traitement antituberculeux.

- Taux de rechutes
- Taux de reprise évolutive
- Réinsertion socio-économique.

IV - SYNTHESE GENERALE

V - CONCLUSIONS

VI - BIBLIOGRAPHIE.

o0o

I - INTRODUCTION

De quelle nature sont les avantages dont nous faisons bénéficier nos malades en leur prescrivant les nouveaux tuberculostatiques majeurs (Rifampicine, Ethambutol) au lieu du traitement classique (Isoniazide + Acide Para-amino-Salicylique + Streptomycine)?

C'est pour tenter de répondre à cette question que nous avons étudié, sur 83 malades du sanatorium F. Bezançon (St. Martin du Tertre), l'efficacité thérapeutique des trois associations :

- Isoniazide + Acide Para-amino-Salicylique + Streptomycine
- Isoniazide + Rifampicine
- Rifampicine + Ethambutol

sur le plan clinique, bactériologique et radiologique. Les divers effets de chaque association ont été comparés aux résultats obtenus avec les deux autres, et nous avons eu recours à la méthode statistique pour préciser la valeur à accorder à ces résultats en éliminant toute différence imputable, non au traitement employé, mais au hasard du recrutement.

Cette comparaison a été faite à diverses périodes :

- au troisième mois, afin de déterminer la rapidité d'action de chaque thérapeutique,

- au sixième mois, la durée moyenne de séjour de nos malades étant en effet proche de ce chiffre pour les groupes étudiés,

- enfin, après un recul de dix mois en moyenne après l'arrêt de tout traitement, pour préciser la solidité de la guérison obtenue par chaque association médicamenteuse.

Nous allons donc tenter de préciser si la qualité des résultats obtenus par les associations thérapeutiques nouvelles est significativement différente de celle, déjà importante, procurée par le traitement classique.

o0o

II 1 - CHOIX DES MALADES

L'enquête porte sur 83 malades adressés au sanatorium F. Bezançon (St. Martin du Tertre) pendant une période allant d'avril 1970 à décembre 1970.

N'ont été retenus que les cas pour lesquels aucun traitement antituberculeux n'avait été prescrit préalablement à leur admission dans cet établissement.

Ces malades sont tous de sexe masculin.

Ils ont été répartis en trois groupes :

- le premier, comportant 31 membres, a reçu l'association thérapeutique : Isoniazide + Acide Para-amino-Salicylique + Streptomycine (INH + PAS + SMY),
- le second, composé de 35 sujets, a été traité par Isoniazide + Rifampicine (INH + RAMP),
- le troisième, regroupant 17 malades, a reçu Rifampicine + Ethambutol (RAMP + EMB).

Les posologies utilisées sont les suivantes :

- Isoniazide : 600 mg/j en moyenne
  : 450 mg/j en association avec la Rifampicine
- PAS : 15 g/j en I.V.
- Streptomycine : 1 g/j pendant 3 mois puis 3 g par semaine

- Rifampicine : 600 mg/j
- Ethambutol : 1.200 mg/j en moyenne, per os.

Nous n'avons observé que trois cas de résistance aux médicaments administrés avant les résultats des cultures : 1 résistance à la Streptomycine et 1 à l'INH dans le premier groupe, 1 résistance à tous les antituberculeux et en particulier à la Rifampicine et à l'Ethambutol dans le troisième groupe. Dans ce dernier cas, il s'agissait de colonies atypiques (Myco-bactérium-Xenopi) qui semblent pouvoir être incriminées dans la responsabilité des lésions, le traitement n'ayant apporté aucune modification de celles-ci.

L'objet de cette enquête étant la comparaison de l'efficacité thérapeutique de 3 associations médicamenteuses, il importe de vérifier l'homogénéité des divers groupes avant tout traitement. Cette évaluation a été faite en prenant en considération l'âge moyen, le poids moyen et la répartition ethnique. La gravité initiale de la maladie a été appréciée sur le type lésionnel radiologique et le nombre de cas richement bacillifères. (Tableau ci-dessous)

	INH-PAS-SMY	INH-RAMP	RAMP-EMB
Pourcentage d'étrangers	70 %	80 %	80 %
Age moyen	36 ans	39 ans	35 ans
Poids moyen	60 Kg	60 Kg	61 Kg
Type lésionnel radiol.			
(lésions discrètes)	34 %	40 %	35 %
(lésions modérées)	43 %	32 %	24 %
(lésions graves)	10 %	11 %	29 %
(adénopathies)	13 %	17 %	12 %
Pourcentage de cas richement bacillifères	30 %	31 %	35 %

Il est à signaler qu'ont été regroupés sous le vocable "étrangers" une très forte proportion de Noirs-Africains et de Nord -Africains, le taux d'Européens non Français étant minime dans cette enquête.

Nous constatons que les groupes I et II sont de composition similaire, les légères différences constatées pour certains caractères n'ayant aucune signification statistique.

Par contre, nous voyons d'emblée que la composition du groupe III n'est pas strictement comparable à celle des deux autres : il comporte une proportion plus forte de cas graves, tant sur le plan radiologique que bactériologique. Cela tient au fait que nous n'avons pas su respecter rigoureusement le tirage au sort, ne pouvant résister à la tentation de grouper les cas de rechutes dans cet échantillon. Nous devrons donc en tenir compte lors de l'interprétation des résultats de l'enquête. Par ailleurs, le nombre restreint de malades de ce groupe est, en partie, dû à l'élimination de certains sujets (2 néoplasies bronchiques, 1 épisode bronchitique pris à tort pour une rechute chez un ancien malade, une tuberculose chronique invétérée, trainant depuis des années, que nous ne pouvions retenir sous peine de fausser tous les résultats de cette enquête en raison des discordances importantes dans l'évolution de ces formes par rapport aux "tuberculoses communes".)

Telle a été la répartition de nos 83 malades, avec ses principales caractéristiques. Nous allons maintenant voir rapidement quels ont été les divers critères d'efficacité thérapeutique étudiés pour chaque association médicamenteuse.

oOo

II 2 - MOYENS D'ETUDE DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE SUR LE PLAN CLINIQUE

Les critères retenus ont été :

- La disparition des signes fonctionnels respiratoires
- La normalisation de la température
- La prise de poids, chiffrée au 90ème jour
- L'amélioration subjective de l'état général
- Le retour à des chiffres normaux de la vitesse de sédimentation.

Seules les valeurs moyennes de ces diverses données ont été considérées, leurs fluctuations étant non négligeables sans que l'infection tuberculeuse en soit toujours responsable ; en particulier, les valeurs de la vitesse de sédimentation, notées à l'entrée, n'ont ensuite été étudiées que par rapport au troisième mois de traitement.

o0o

II 3 - MOYENS D'ETUDE DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE SUR LE PLAN BACTERIOLOGIQUE

Cette efficacité a été jugée sur les résultats des examens de crachats ou de secrétions bronchiques recueillies par tubage gastrique, toute lecture directe étant complétée par une culture.

Ces examens ont été faits avant l'instauration du traitement antituberculeux et renouvelés dans tous les cas aux 15ème, 30ème, 45ème, 60ème et 90ème jour de ce traitement, les recherches ultérieures de bacille de Koch étant répétées à des intervalles variables selon les résultats obtenus au 3ème mois.

Le pourcentage de stérilisation des cultures observé à ces diverses dates a été le critère d'action retenu, la stérilisation devant être durable, c'est-à-dire sans émission bacillaire ultérieure.

Le comptage des bacilles tuberculeux n'ayant pas été effectué, nous avons, dans cette étude, distingué deux groupes :

- 1 groupe, richement bacillifère, pour lequel l'homogénéisation et la culture étaient positives à l'entrée,

- 1 groupe moins bacillifère pour lequel seule la culture était positive à cette date.

Nous nous proposons en effet d'étudier une éventuelle différence d'efficacité de l'une ou l'autre association médicamenteuse sur chacun de ces 2 groupes.

II 4 - MOYENS D'ETUDE DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE SUR LE PLAN RADIOLOGIQUE

Notre but étant de comparer le degré de nettoyage radiologique obtenu selon l'association thérapeutique, il est apparu préférable de classer les images radiologiques en quatre groupes, afin de mettre en parallèle des formes de même gravité.

Nous nous sommes inspirés de la classification de la National Tuberculosis Association (1961) pour les répartir en :

A - FORMES PEU ETENDUES

Non cavitaires, l'étendue totale des lésions ne dépassant pas un volume équivalent à 1/5ème de poumon.

B - FORMES MOYENNEMENT ETENDUES

Le diamètre total des cavités, lorsqu'elles existent, ne devant pas dépasser 4 centimètres et l'étendue totale des lésions pouvant varier de 1/3 à 1 poumon, selon la confluence ou la dissémination des lésions.

C - FORMES TRES ETENDUES

Regroupant toutes les formes situées au-dessus des normes précédentes.

D - ADENOPATHIES MEDIASTINALES

Sans atteinte pulmonaire concomittente .

L'évolution radiologique a ensuite été cotée selon un barême proche de celui employé par Monsieur Brouet.

Résultat : - nul : aucune amélioration,
- médiocre : amélioration discrète, avec effacement des lésions congestives, infiltratives et nodulaires, détersion modérée des cavités,
- moyen : amélioration certaine mais modérée, avec réduction de moitié des cavités,
- bon : amélioration importante, avec persistance de lésions discrètes, mais d'aspect encore évolutif,
- très bon : aspect radiologique de guérison, avec ou sans séquelles.

Cette cotation a été faite sur des coupes tomographiques de même niveau (variables selon les sujets), faites à l'entrée puis après 3 et 6 mois de traitement antituberculeux. Elle est le résultat de trois lectures en moyenne, faites l'une par le médecin traitant en cours de séjour, l'autre lors du bilan de sortie, la dernière au cours du dépouillement des dossiers pour cette enquête.

o0o

II 5 - MOYENS D'APPRECIATION DU DEVENIR DES MALADES SORTIS DU SANATORIUM

Nos malades sont sortis du sanatorium après un séjour moyen de 7 mois pour chacun des trois groupes. Ils ont continué leur traitement en ambulatoire, sous la surveillance des dispensaires de la Région Parisienne, puis l'ont arrêté après une durée que nous préciserons. Pour apprécier la solidité de la guérison obtenue par chaque thérapeutique, nous avons enquêté auprès des dispensaires responsables pour savoir la durée totale du traitement suivi, l'état de santé actuel du malade, les résultats sur le plan de la tuberculose, la date de la reprise du travail.

Ces divers renseignements permettront de préciser le taux de rechutes observé, l'évolutivité ou la guérison de la tuberculose, l'état général de nos malades (la reprise de travail étant un reflet - partiel, certes - de leur état physique).

Nous pourrons ainsi tenter d'évaluer la qualité de la guérison obtenue à brève et moyenne échéances.

Tel a été le protocole d'étude de cette enquête ; nous allons pouvoir désormais envisager les résultats observés dans chaque groupe.

oOo

III 1 - EVOLUTION COMPAREE SUR LE PLAN CLINIQUE

Il n'a été observé aucune différence significative, sur le plan clinique, entre les diverses associations médicamenteuses :

a - La disparition des signes fonctionnels respiratoires (toux - expectoration - dyspnée), lorsqu'ils existaient, s'est produite en deux à trois semaines.

b - La courbe thermique s'est normalisée à une vitesse variable selon la gravité de l'atteinte,

c - Le retour à des chiffres normaux de la vitesse de sédimentation s'est effectué lentement, mais de façon comparable pour les trois groupes : au 3ème mois, 64 % des malades présentaient une V.S. encore accélérée dans le premier lot, contre 60 % dans le second et 61 % dans le troisième.

d - la prise de poids, chiffrée au 3ème mois du traitement, a été similaire dans les trois groupes, la moyenne étant de 3 Kg dans le lot INH-PAS-SMY, de 3,4 Kg dans le lot RAMP-INH, et de 3,5 Kg pour le lot RAMP-EMB.

e - enfin, l'amélioration subjective s'est rapidement manifestée, sans différence significative entre les groupes considérés.

En définitive, le bénéfice clinique retiré par nos malades de chaque traitement nous est apparu dépendre plus du degré de l'atteinte lésionnelle que d'une association thérapeutique particulière. En particulier, la classique action eutrophique de l'INH observée par certains auteurs (47) n'est pas apparue plus importante que celle des autres médicaments étudiés.

III 2 - EVOLUTION COMPAREE SUR LE PLAN BACTERIOLOGIQUE

Tous les malades n'étaient pas bacillifères avant l'instauration du traitement spécifique. C'est ainsi que dans le groupe I (association INH-PAS-SMY) 16 malades sur 31 ont eu au moins une culture positive à l'entrée ; dans le groupe II (association INH-RAMP) 23 malades sur 35 étaient bacillaires ; dans le groupe III (association RAMP-EMB) ce chiffre est de 9 sur un effectif de 17.

A - Dans un premier temps, considérons l'ensemble des cas négativés durablement à la culture, en fonction du temps (figure 1). Nous étudierons ensuite les seules formes richement bacillifères.

A 1 - Pour le groupe I (INH-PAS-SMY), nous observons que la moitié de l'effectif est négativée au deuxième mois, plus des 2/3 au troisième mois. Après six mois de traitement, 94 % des malades sont négativés, la totalité l'étant au septième mois. Ces divers résultats sont proches de ceux donnés par E. Bernard, O. Abadi et S. Prétet, au terme d'une vaste enquete portant sur plus de mille cas (5). A l'encontre de ces auteurs, nous n'avons pas noté d'émission de bacilles au-delà du septième mois.

A 2 - La vitesse de négativation du groupe II (INH-RAMP) est plus rapide, ce qui ne saurait surprendre, les publications de ces dernières années étant nombreuses sur ce sujet.

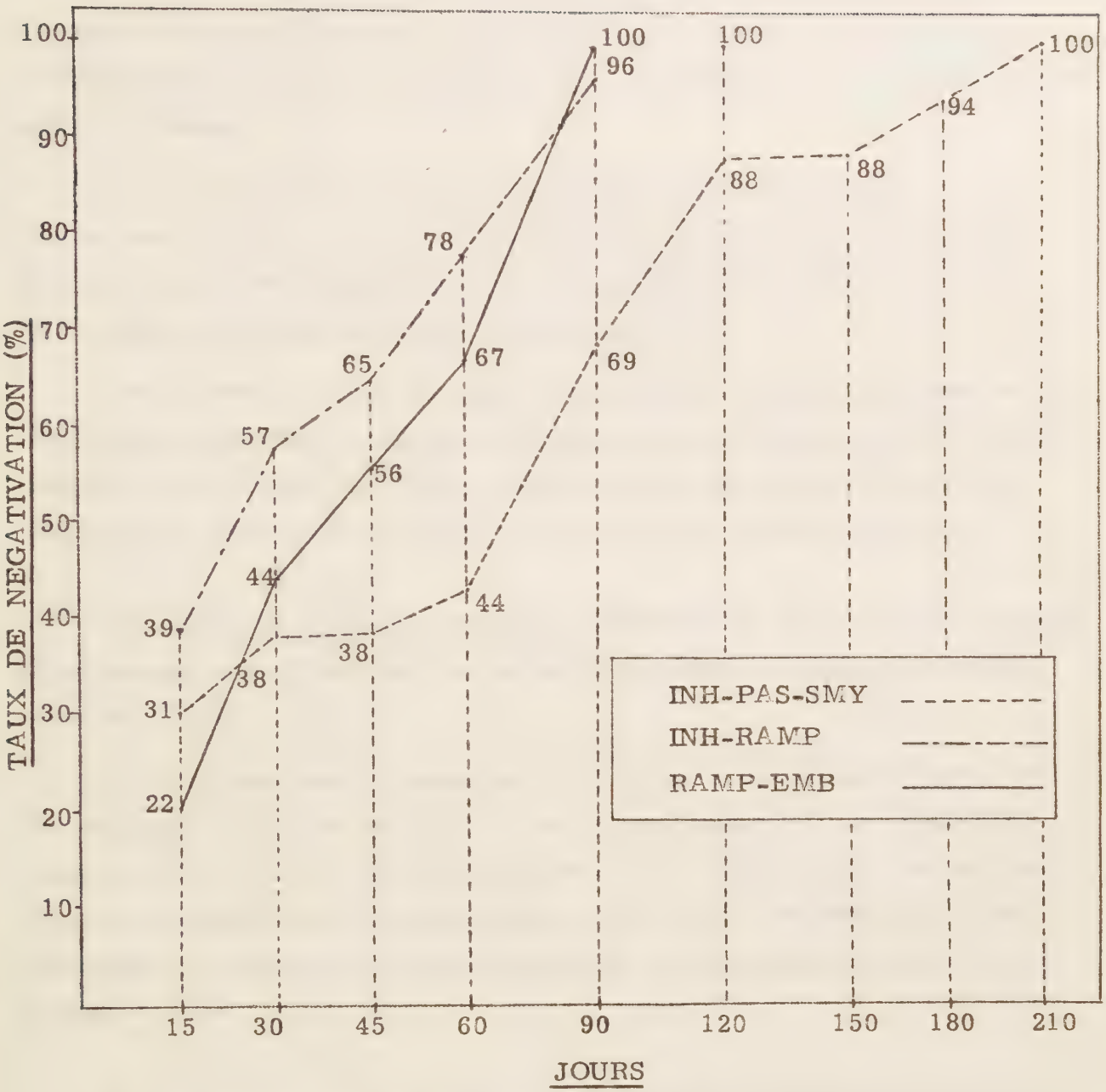


Fig. 1 : Courbe de négativation de l'ensemble des formes bacillaires.

Au premier mois, plus de la moitié des malades est négativée, au deuxième mois, les 3/4. Au troisième mois, 96 % ne sont plus bacillaires, et au quatrième mois, la totalité de l'effectif présente des cultures durablement stérilisées.

Nous avons observé la réapparition de bacilles tuberculeux non cultivables dans deux cas : l'un au troisième mois, l'autre au quatrième mois. En aucun cas, cette réapparition n'a coïncidé avec une altération de l'état du malade, et les cultures n'ont jamais poussé (45).

Nous voyons donc que le taux de négativation obtenu au troisième mois avec l'association INH-RAMP est très proche de ceux obtenus par les auteurs français : 96,4 % pour Mr. Brouet colligeant les résultats de l'expérience française de 1967 à 1969 (12) et 95 % pour Decroix, Kreis et Sors (21).

A 3 - Pour le groupe III, traité par RAMP-EMB, nous obtenons des taux de négativation très élevés au cours des trois premiers mois : respectivement 44 %, 67 %, 100 %.

Ce n'est que dans le travail de Nitti (40) que nous avons pu retrouver des résultats aussi spectaculaires. Nous devons noter que, en raison du nombre restreint de cas (9) sur lequel porte notre évaluation, il serait imprudent de vouloir tirer des conclusions formelles et, surtout, il nous est impossible de comparer les pourcentages de réussite observés dans chaque groupe.

B - La méthode statistique nous permet d'éviter de tels écueils, c'est pourquoi, dans un second temps, nous allons pouvoir comparer les temps moyens de négativation obtenus avec chaque association thérapeutique, et vérifier si les différences trouvées sont significatives (tableaux I et II).

Tableau I

Association médicamenteuse	Temps moyen de négativation
INH - PAS - SMY	86 jours
INH - RAMP	44 jours
RAMP-EMB	51 jours

Signification statistique

Tableau II

Comparaison entre les associations	Test t de Student
INH - PAS - SMY et INH - RAMP	t = 2,84 pour ddl = 37 $\alpha < 1\% \Rightarrow$ significatif
INH - PAS - SMY et RAMP - EMB	t = 1,40 pour ddl = 23 $\alpha = 20\% \Rightarrow$ pas significatif
INH - RAMP et RAMP - EMB	t = 0,64 pour ddl = 30 $\alpha = 50\% \Rightarrow$ pas significatif.

Nous pouvons donc dire qu'il existe une différence appréciable entre le temps moyen de négativation obtenu par le traitement classique INH-PAS-SMY (86 jours) et celui donné pour l'association INH-RAMP (44 jours). Cette différence de 42 jours représente un gain de temps de plus de 50 %. Elle est statistiquement significative, car il y a moins de 1 chance sur 100 pour qu'elle soit due au hasard.

Nous retrouvons là, sous une autre forme, les résultats de Weill, Lévy, Guignon, Lecoq, Friess et Maman (50) qui notaient, dès le 45ème jour de traitement, une différence significative dans la stérilisation des cultures, le schéma thérapeutique étant le même.

C - Parvenus à ce point de notre étude, il nous a paru intéressant de vérifier si notre optimisme quant à la supériorité de l'association RAMP-INH-, était de mise dans le traitement des formes richement bacillifères. (Nous avons noté antérieurement que ce qualificatif s'appliquait aux cas ayant des bacilles tant à l'examen direct qu'à la culture).

Les effectifs sont ici plus modestes que lors de la précédente étude :

9 malades pour le groupe I
11 malades pour le groupe II
6 malades pour le groupe III.

Le même protocole d'étude est appliqué.

Les résultats sont consignés dans la figure 2.

o0o

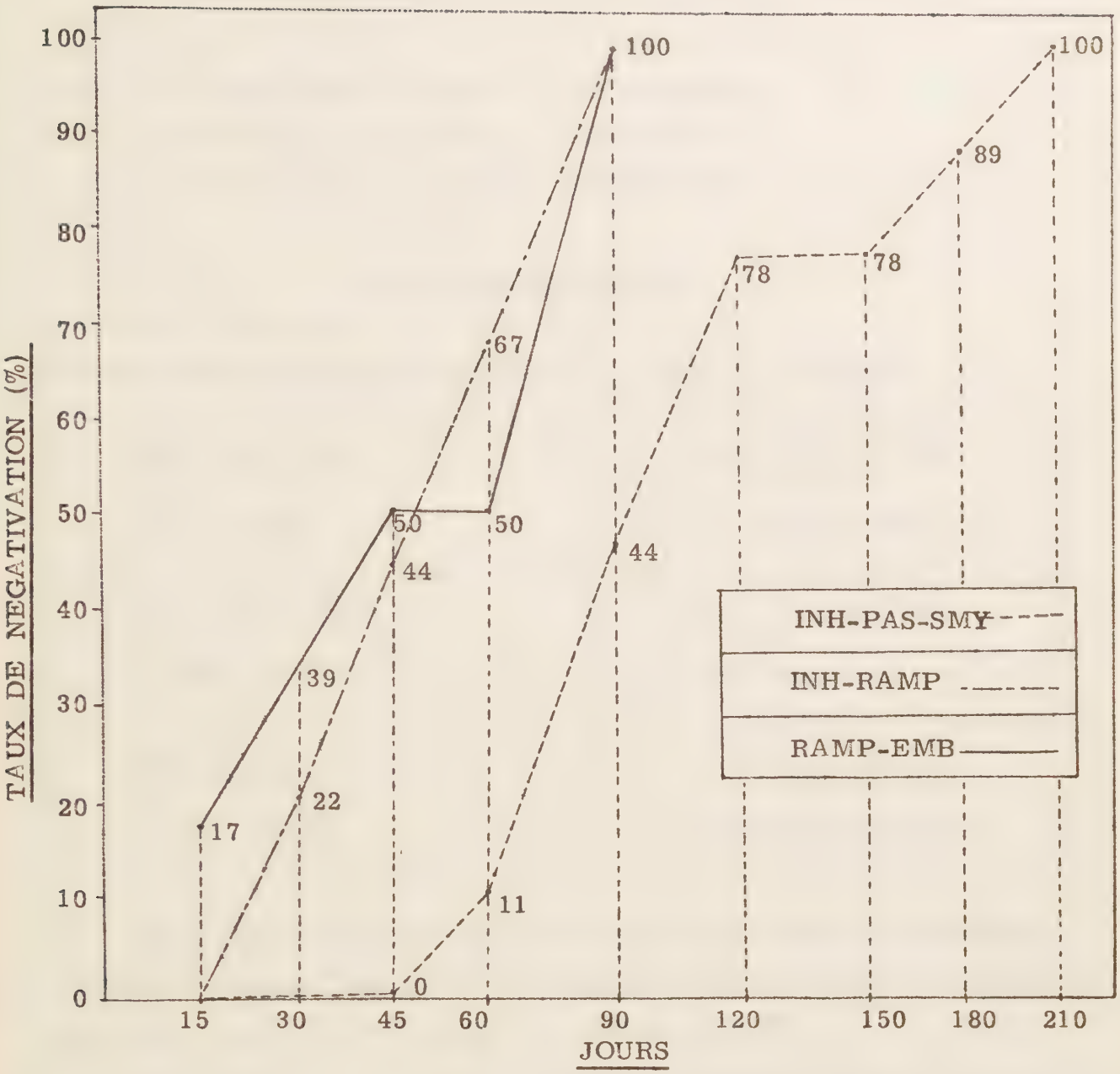


Fig. 2 : Courbe de négativation des formes richement bacillaires.

Le temps moyen de négativation de ces formes richement bacillifères est de :

- 130 jours pour le groupe I (INH-PAS-SMY)
- 65 jours pour le groupe II (RAMP-INH)
- 62 jours pour le groupe III (RAMP-EMB).

Dignification statistique

Comparaisons entre les associations	Test t de Student
INH - PAS - SMY et INH - RAMP	t = 3,90 pour ddl = 18 α = 1 °/$_{oo}$ ⇒ significatif
INH - PAS - SMY et RAMP - EMB	t = 2,8 pour ddl = 13 α = 2 % ⇒ significatif
INH - RAMP et RAMP - EMB	t = 0,20 pour ddl = 15 α = 90 % ⇒ pas significatif

Nous pouvons donc dire que, dans les formes richement bacillaires, les antituberculeux "modernes" sont nettement plus actifs que le traitement classique : le gain de temps est, ici encore, de 50 %.

Par ailleurs, cette différence est plus accusée que si l'on considère l'ensemble des formes bacillaires :

- il n'y a qu'une chance sur mille (au lieu de 1 chance sur 100) pour que la différence de temps constatée entre le groupe INH-PAS-SMY et le groupe RAMP-INH, soit due au hasard ;

- quant à la différence constatée entre le groupe INH-PAS-SMY et le groupe RAMP-EMB, nous voyons qu'elle se révèle sur les formes richement bacillaires, alors qu'elle n'était pas significative sur l'ensemble des cas.

D - Au terme de cette évolution comparée sur le plan bactériologique, il ressort de l'enquête que l'emploi de l'association Isoniazide-Rifampicine est préférable au traitement classique dans le traitement des tuberculoses pulmonaires bacillaires.

Cette association est le garant d'une négativation bactériologique rapide (en moyenne 44 jours), avec, comme corollaire, un gain de temps appréciable, donc une éviction plus rapide des sujets contaminateurs.

La démonstration de cette affirmation est encore plus flagrante dans les cas de tuberculoses richement bacillifères, où se révèle également la supériorité de l'association Rifampicine-Ethambutol.

o0o

III 3 - EVOLUTION COMPAREE SUR LE PLAN RADIOLOGIQUE

Le degré de nettoyage radiologique apprécié, pour la quasi-totalité des malades, au 3ème et au 6ème mois du traitement, va nous permettre de comparer l'efficacité des diverses associations thérapeutiques. Seules les formes de même étendue et de même gravité ont été prises en considération, ces deux critères déterminant, en majeure partie, l'évolution radiologique.

A - RESULTATS RADIOLOGIQUES APRES 3 MOIS DE TRAITEMENT

Les quatre types de tuberculose pulmonaire définis auparavant, ont été étudiés successivement.

A_1 - Etude des formes peu étendues, sans cavité radiologiquement visible.

Résultat	INH-PAS-SMY	RAMP-INH	RAMP-EMB
nul	0	0	0
médiocre	3 (30 %)	4 (28 %)	1 (16, 6 %)
moyen	4 (40 %)	5 (36 %)	1 (16, 6 %)
bon	2 (20 %)	5 (36 %)	3 (50 %)
très bon	1 (10 %)	0	1 (16, 6 %)
	Effectif = 10	Effectif = 14	Effectif = 6

Dans tous les cas, une amélioration, plus ou moins importante, a été notée.

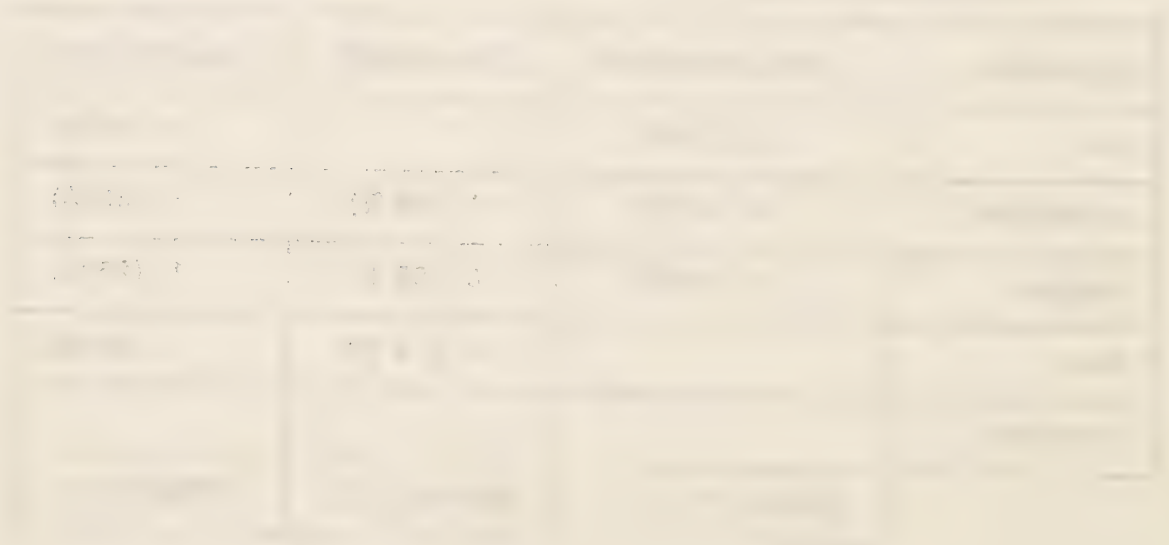
Des résultats satisfaisants (bons et très bons) sont observés dans 30 % des cas pour le groupe I et 36 % des cas dans le groupe II. Quant au IIIème groupe, son effectif restreint rend nulle toute comparaison de pourcentage, en dépit de ses 2/3 de résultats satisfaisants.

La méthode statistique confirme ces données : il n'y a pas de différence significative entre les trois lots au point de vue de l'efficacité thérapeutique.

A_2 - Etude des formes moyennement étendues, avec cavités de diamètre total inférieur à 4 cm.

Résultats	INH-PAS-SMY	INH-RAMP	RAMP-EMB
nul	3 (23 %)		1 (25 %)
médiocre	4 (31 %)	4 (36 %)	1 (25 %)
moyen	6 (46 %)	6 (55 %)	1 (25 %)
bon		1 (9 %)	1 (25 %)
très bon			
	Effectif = 13	Effectif = 11	Effectif = 4

Nous voyons que, dans ces formes de tuberculose plus étendue où existent des pertes de substance, le taux de résultats satisfaisants est moindre. Là encore, les divers pourcentages ne diffèrent pas significativement d'un groupe à l'autre.



A_3 - Etude des formes très étendues, avec un diamètre cavitaire excédant 4 cm.

Résultats	INH-PAS-SMY	RAMP-INH	RAMP-EMB
nul			
médiocre	3 (100 %)	1 (25 %)	1 (20 %)
moyen		2 (50 %)	4 (80 %)
bon		1 (25 %)	
très bon			
	Effectif = 3	Effectif = 4	Effectif = 5

Dans ces formes graves, il n'existe pas de différence significative dans l'efficacité des deux premiers groupes, malgré le pourcentage plus élevé de résultats satisfaisants de l'association INH-RAMP-

Par contre, et ceci corrobore le résultat de diverses études, des résultats meilleurs qu'avec le traitement classique sont obtenus avec l'association RAMP-EMB : il y a moins d'une chance sur cent pour que cette supériorité soit due au hasard de l'échantillonnage. Ce résultat est d'autant plus remarquable que le groupe III comprend une forte proportion de rechutes, alors qu'il n'y en a aucune dans le groupe I.

o0o

A_4 - Etude des formes purement ganglionnaires.

Résultats	INH-PAS-SMY	INH-RAMP	RAMP-EMB
nul	1 (25 %)		
médiocre	1 (25 %)	2 (33 %)	1 (50 %)
moyen	2 (50 %)	2 (33 %)	
bon		2 (33 %)	
très bon			1 (50 %)
	Effectif = 4	Effectif = 6	Effectif = 2

L'efficacité radiologique des trois associations est strictement comparable.

A_5 - Au terme de ce bilan radiologique du 3ème mois, nous voyons donc que seule l'association Rifampicine - Ethambutol (RAMP-EMB) s'est montrée supérieure au traitement classique dans le nettoyage des formes étendues, cavitaires, de tuberculose pulmonaire (observation n° 1).

Pour les autres types de tuberculose, les antituberculeux "modernes" se sont révélés d'une efficacité comparable à celle, non négligeable, du traitement classique. On ne peut espérer, pour ces formes, une vitesse d'action plus grande avec ces nouveaux médicaments, comparable à celle obtenue sur le plan bactériologique.

Il nous reste à voir si ces divers résultats se modifient après une durée de traitement plus importante, soit 6 mois.

OBSERVATION N° 1

Monsieur K. Djimmé, Malien de 22 ans, entre le 9 Avril 1970 au sanatorium de St. Martin du Tertre.

Bilan d'entrée :

Cliniquement : état général moyen,fébricule à 37°5 - 38°. Toux avec expectoration minime,dyspnée d'effort. V.S. 65 - 90.

Bactériologie : BK à l'homogénéisation et à la culture.

Radiologie : Lésions ulcéro-nodulaires bilatérales avec importante excavation gauche, bien visible sur la coupe tomographique à 11 cm. Intumescence ganglionnaire hilaire DR (photo n° 1)

Instauration du traitement : Rifampicine - Ethambutol.

Bilan du 3ème mois :

Cliniquement : Bon état général (+ 6 Kg). Température normale. Pas de signes fonctionnels respiratoires. V.S. 13 - 32

Bactériologie : Pas de BK aux divers examens depuis le 12 Mai 1970.

Radiologie : Nettoyage important du champ pulmonaire droit ; à gauche, persistance de micro-cavités, disparition de l'excavation notée à 11 cm ; trame bronchique épaissie ; légère diminution de volume de l'adénopathie hilaire DR (photo n° 2).

Reproduction photos : 1er et 3ème mois (T II).

Cotation : résultat "moyen", représentatif de la moyenne du groupe RAMP-EMB.

B - RESULTATS RADIOLOGIQUES APRES 6 MOIS DE TRAITEMENT

Le protocole d'étude sera le même que dans l'analyse précédente.

Les effectifs sont moindres : 15 malades ont en effet quitté le sanatorium au bout de 3 à 4 mois de traitement.

B_1 - Etude des formes peu étendues, sans cavité radiologiquement visible.

Résultat	INH-PAS-SMY	INH-RAMP	RAMP-EMB
nul			
médiocre	2 (22 %)	1 (8 %)	
moyen	1 (11 %)	4 (33, 5 %)	
bon	4 (45 %)	3 (25 %)	1 (25 %)
très bon	2 (22 %)	4 (33, 5 %)	3 (75 %)
	Effectif = 9	Effectif = 12	Effectif = 4

Nous voyons que les résultats satisfaisants (bons et très bons) sont nombreux au 6ème mois du traitement, 2/3 des cas pour le groupe I, contre 3/5 pour le groupe II et la totalité pour le groupe III. Tous ces résultats sont statistiquement comparables.

Par ailleurs, on voit que les résultats satisfaisants ont, en moyenne, doublé après 3 mois de traitement supplémentaire = 60 % environ au 6ème mois, contre 30 % environ au 3ème mois.

B_2 - Etude des formes moyennement étendues, avec cavités de diamètre total inférieur à 4 cm.

Résultats	INH-PAS-SMY	RAMP-INH	RAMP-EMB
nul			
médiocre	3 (23 %)		1 (50 %)
moyen	6 (46 %)	2 (25 %)	1 (50 %)
bon	4 (31 %)	5 (62, 5 %)	
très bon		1 (12, 5 %)	
	Effectif = 13	Effectif = 8	Effectif = 2

Un fort pourcentage de résultats satisfaisants se dégage en faveur de l'association Rifampicine - Isoniazide. Statistiquement, l'on constate que la différence d'efficacité entre le 1er et le 2ème groupe est significative : il y a en effet moins de deux chances sur cent pour que ce résultat soit dû au hasard ($t = 2,66$ pour $ddl = 19$).

Cette supériorité de l'association Rifampicine - Isoniazide se manifeste également à l'égard de l'association Rifampicine - Ethambutol, avec un taux de signification inférieur à 5 % ($t = 2,74$ pour $ddl = 8$).

o0o

B_3 - Etude des formes très étendues, avec un diamètre cavitaire excédant 4 cm.

Résultats	INH-PAS-SMY	RAMP-INH	RAMP-EMB
nul			
médiocre			1 (16,7 %)
moyen	2 (66,7 %)		
bon	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	
très bon		1 (33,3 %)	5 (83,3 %)
	Effectif = 3	Effectif = 3	Effectif = 6

Au terme de 6 mois de traitement, la totalité des cas traités par RAMP-INH a des résultats satisfaisants, contre 83 % de ceux traités par RAMP-EMB, et 33 % de ceux traités par l'association classique.

Cependant, de tels résultats ne doivent pas faire illusion : il n'existe pas de différence significative entre l'efficacité des trois thérapeutiques. En particulier, l'association RAMP-EMB qui, au bilan du 3ème mois, était supérieure au traitement classique, s'est vue rattrapée par celui-ci.

Pouvons-nous donc conclure que le nettoyage radiologique, reflet - bien qu'imparfait - de l'évolution anatomique, s'est révélé identique au bout de 6 mois de traitement, avec un démarrage plus rapide pour l'association RAMP-EMB ? Les données dont nous disposons ne nous permettent pas de conclure en ce sens. En effet, le nettoyage radiologique des "formes fraiches" est toujours plus rapide que celui des rechutes. Or, le groupe RAMP-EMB comporte un taux élevé de rechutes, alors que le groupe PAS-INH-SMY n'en comporte aucune.

Il est donc licite de penser que l'association RAMP-EMB est supérieure à l'association INH-PAS-SMY dans le traitement des formes cavitaires, très étendues, de première atteinte, de la tuberculose pulmonaire.

B_4 - Etude des formes ganglionnaires pures

Résultats	INH-PAS-SMY	RAMP-INH	RAMP-EMB
nul			
médiocre	1 (25 %)		
moyen		1 (33,3 %)	
bon	3 (75 %)	2 (66,8 %)	
très bon			1 (100 %)
	Effectif = 4	Effectif = 3	Effectif = 1

Les résultats satisfaisants sont, ici, égaux ou supérieurs aux 2/3 des effectifs, sans différence significative d'efficacité.

B_5 - Au terme de ce bilan radiologique du 6ème mois, il nous est donc possible de noter, dans le cadre de cette enquête, une différence significative d'efficacité entre le traitement classique et les associations médicamenteuses nouvelles.

C'est ainsi que l'association RAMP-INH se révèle supérieure aux deux autres dans le nettoyage radiologique des formes d'étendue moyenne, ulcéro-caséeuses.

Les formes très étendues, à cavités nombreuses ou de grande taille, apparaissent plus rapidement nettoyées par l'association RAMP-EMB.

C - CONCLUSION

Il nous a paru intéressant d'étudier le degré de nettoyage radiologique au cours des six premiers mois du traitement antituberculeux, en raison de la tendance actuelle à raccourcir la durée de ce traitement. Cette tendance trouverait ainsi sa justification non seulement dans la rapidité de négativation bactériologique, mais aussi dans la guérison anatomique plus précoce (8-14 et 39) - (dont le reflet est le nettoyage radiologique), garanties par l'emploi des nouveaux tuberculostatiques.

Les résultats de notre enquête nous permettent de noter la plus grande efficacité de l'association Isoniazide - Rifampicine sur le nettoyage des tuberculoses de moyenne gravité, dont l'étendue lésionnelle varie de 1/3 à 1 poumon (selon la confluence ou non des lésions) et dont le diamètre cavitaire total ne dépasse pas 4 cm. Cette efficacité est statistiquement supérieure à celle de l'association classique INH-PAS-SMY (observation n° 2).

Nous avons par ailleurs trouvé que le traitement Rifampicine - Ethambutol déterminait un nettoyage radiologique plus rapide et plus important que les deux autres associations médicamenteuses, nettoyage s'exerçant sur les formes graves, d'étendue supérieure à 1/3 ou 1 poumon (selon le degré de confluence des lésions), et de diamètre cavitaire total supérieur à 4 cm.

Il ressort enfin de cette enquête que l'évolution radiologique des tuberculoses "minimes", non excavées, et des formes ganglionnaires, n'a pas été modifiée par l'introduction des antituberculeux modernes dont l'efficacité se révèle, sur ce plan, comparable à celle, déjà importante, du traitement classique.

Nous devons maintenant nous interroger sur la valeur à accorder à nos résultats.

Pour étayer nos conclusions sur la vitesse de négativation bactériologique, nous disposions de nombreuses publications, et nous travaillions sur des données "objectives" = positivité - négativité.

Or, devant comparer l'efficacité radiologique de médicaments, nous entrons dans un domaine où la "subjectivité" tient une grande place dans l'appréciation du degré de nettoyage à évaluer. Nous n'avons donc pu, dans ces conditions, nous référer aux pourcentages de bons résultats obtenus par les divers auteurs : sous ce même vocable sont en effet désignées des appréciations sensiblement différentes.

Cependant, l'objet de notre étude étant de COMPARER l'efficacité de 3 associations médicamenteuses, seules les valeurs relatives des résultats nous importent, les valeurs "intrinsèques" ne nous étant pas de grand secours pour cette enquête. Or, nous avons antérieurement conclu à l'homogénéité de nos 3 groupes de malades; nous avons de plus utilisé les mêmes critères pour déterminer l'étendue des lésions pulmonaires, et adopté le même système de cotation pour chaque groupe. Nous pouvons donc conclure à la validité des résultats signalés, dans le cadre de cette enquête.

OBSERVATION N° 2

Monsieur G... José, Espagnol de 50 ans, entre le 28 Avril 1970 au sanatorium F. Bezançon.

Bilan d'entrée :

Cliniquement : état général moyen,
température subnormale
toux importante, avec expectoration abondante
V.S. 101 - 116

Bactériologie : BK à l'homogénéisation et à la culture.

Radiologie : Caverne sous-claviculaire DR, bien visible sur la coupe à 7 cm, au sein d'une plage d'infiltration.

Instauration du traitement : Rifadine - Rimifon.

Bilan du 6ème mois :

Cliniquement : Très bon état général (+ 4 kg),
température normale.
Pas de signes fonctionnels respiratoires depuis le 2ème mois de traitement.
V.S. 6 - 15 depuis le 3ème mois.

Bactériologie : Pas de BK aux divers examens depuis le 60ème jour.

Radiologie : Tractus fibreux, cicatrice de la caverne observée à l'entrée.

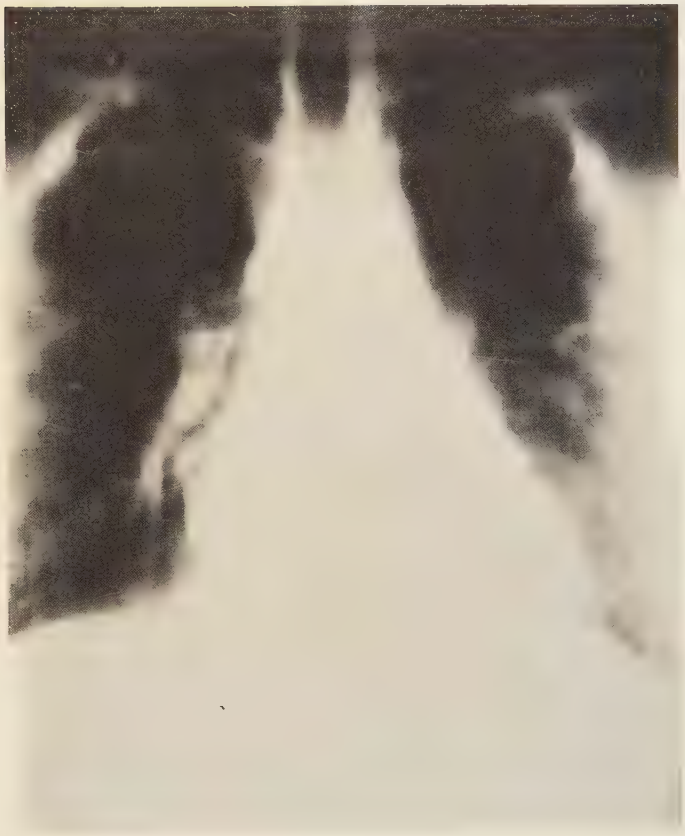
Reproduction photos : 1er et 6ème mois (T 7).

Cotation : "bon" résultat, représentatif de la moyenne du groupe RAMP-INH.

o0o

Obervation n° 1 - M. K... Djimmé

avant traitement



après 3 mois de traitement

Observation n° 2 - M. G... Vasquez

avant traitement

après 6 mois de traitement

III 4 - DEVENIR DES MALADES APRES L'ARRET DE TOUT TRAITEMENT

Les réponses des dispensaires de la Région Parisienne aux questionnaires que nous leur avons adressés, nous permettent de dresser un bilan du devenir de chaque malade selon l'association thérapeutique utilisée.

Un certain nombre de ces malades a cependant échappé à notre enquête, et ce, pour des raisons diverses :

- décès d'un homme de 71 ans, dans un état de cachexie terminale, après 7 mois de traitement d'une tuberculose fibro-nodulaire sous-claviculaire droite, d'aspect peu évolutif,

- rapatriement de 6 Noirs Africains,

- développement d'une néoplasie bronchique chez un homme de 50 ans dont la tuberculose s'était nettement améliorée sous traitement spécifique poursuivi pendant 5 mois,

- non réponse aux convocations réitérées de deux alcooliques, instables,

- changement de domicile sans communication de la nouvelle adresse, pour 2 Nord-Africains et 1 Français.

Après un séjour moyen de 7 mois au sanatorium de St. Martin du Tertre, les 70 malades restants ont poursuivi leur traitement en ambulatoire pendant une durée moyenne de :

- 15 mois 1/2 pour le groupe I (INH-PAS-SMY)

- 14 mois pour le groupe II (INH-RAMP)
- 14 mois 1/2 pour le groupe III (RAMP-EMB).

Nous disposons donc d'un recul allant de 1 à 24 mois par rapport à l'arrêt du traitement antituberculeux, et ce, pour l'ensemble des malades. Ce recul est, en moyenne, de :

- 9 mois pour le 1er groupe
- 9 mois 1/2 pour le 2ème
- 9 mois 1/2 pour le 3ème.

Que sont devenus nos malades après ce laps de temps ?

x Aucune reprise évolutive, aucune rechute n'ont été observées.

a - La négativation bactériologique, obtenue pour tous avant leur sortie du sanatorium, s'est maintenue.

b - L'évolution radiologique est très bonne dans les trois groupes - un nettoyage radiologique complet, ou une stabilisation des lésions étant observés dans tous les cas.

x Sur le plan de la réinsertion socio-économique, on note une reprise de travail après un arrêt de 10 mois en moyenne dans les 3 groupes, les extrêmes étant de 4 mois et de 21 mois.

Les malades n'ayant pas repris leur travail l'ont fait pour des raisons n'ayant rien à voir avec la tuberculose :

- 1 hospitalisation pour kyste hydatique
- 1 hospitalisation pour état dépressif
- 3 refus de reprise de travail, avec, pour motif avoué la "poursuite de la maladie" (dont 1 chez un éthyle),
- enfin, l'arrivée à l'âge de la retraite chez 6 de nos malades.

Chez deux de nos malades, la tuberculose peut être incriminée par ses séquelles, dans la non reprise de travail : séquelles pleurales importantes motivant la mise en invalidité n° 2.

EN CONCLUSION

Avec un recul moyen de 9 à 9 mois 1/2 après l'arrêt du traitement, et pour une durée moyenne de celui-ci de 14 à 15 mois 1/2, on observe que, quelle que soit l'association thérapeutique employée, les résultats sur le plan de l'efficacité médicamenteuse sont strictement identiques.

En particulier, alors que la majorité des rechutes s'observent au cours de l'année suivant l'arrêt du traitement, nous n'en avons observé aucune chez 32 de nos 70 malades pour lesquels nous disposions d'un recul égal ou supérieur à 12 mois. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par M. Oury et ses collaborateurs dans une étude ayant pour objet l'efficacité de l'association INH-Rifampicine (43) et à ceux obtenus par M. Nitti et collaborateurs (41).

o0o

IV - SYNTHESE GENERALE

La présente étude visait, à partir de l'observation de 83 malades du sanatorium Fernand Bezançon à St. Martin du Tertre, à comparer la vitesse et la qualité de la guérison assurées par les antituberculeux "modernes" (Rifampicine - Ethambutol) à celles du traitement classique (Isoniazide - Ac. Para-amino-Salicylique - Streptomycine), à travers les divers critères d'efficacité de la thérapeutique spécifique (critères cliniques, bactériologiques, radiologiques).

Sur le plan bactériologique, nous avons constaté la supériorité de l'association Isoniazide - Rifampicine qui assure une négativation durable en 44 jours en moyenne, soit un gain de temps de 50 % sur le traitement classique.

Cette supériorité s'exerce également vis à vis des formes richement bacillifères, où se révèle aussi la plus grande efficacité de l'association Rifampicine - Ethambutol.

Sur le plan radiologique, nous avons vu que les trois associations étudiées déterminaient un nettoyage sensiblement égal au 3ème mois du traitement, l'efficacité supérieure des antituberculeux "modernes" ne se manifestant qu'à partir du 6ème mois, vis à vis des formes moyennement étendues pour l'association Isoniazide - Rifampicine, et des formes très étendues pour l'association Rifampicine - Ethambutol.

Là se résument les modes d'expression de la supériorité thérapeutique des nouveaux antituberculeux, l'action des trois associations sur le plan clinique étant identique.

Nous avons voulu, par ailleurs, étudier la qualité de la guérison obtenue après l'arrêt de tout tuberculostatique. Nous avons vu que la Rifampicine et l'Ethambutol n'ont pas démenti l'esprit placé en eux : à durée de traitement égale, à recul égal, les résultats sont aussi bons que ceux procurés par le traitement classique. Nous n'avons en effet, observé aucune reprise évolutive, aucune rechute dans la première année suivant l'arrêt du traitement. Enfin, la réinsertion socio-professionnelle a été identique dans les trois groupes - bien qu'elle puisse être jugée encore insuffisante ! -

Nous pouvons donc conclure que, sur le groupe de 83 malades étudiés, l'association Isoniazide - Rifampicine, et, à un degré moindre, l'association Rifampicine - Ethambutol, se sont révélées supérieures au traitement classique, garants d'une négativation bactériologique rapide - donc d'une éviction accélérée des sujets contaminateurs - et d'une guérison radiologique plus importante, les autres critères d'efficacité étant identiques dans les trois associations.

Le recul et les moyens dont nous disposions ne nous ont pas permis de tirer des conclusions plus amples de cet ensemble de cas relativement limité.

oOo

- C O N C L U S I O N S -

- Les traitements antituberculeux modernes offrent un éventail remarquable d'antibiotiques, dont l'association peut être envisagée de manière diverse.

- L'appréciation de l'efficacité des différentes associations reste une des préoccupations majeures ; trois d'entre elles retiennent surtout l'attention:

  - Isoniazide - Streptomycine - Acide para-amino-salycilique,
  - Isoniazide - Rifampicine,
  - Isoniazide - Ethambutol.

- L'étude comparative de ces associations a pu être effectué parmi un ensemble de 83 malades, dans les domaines bactériologique, radiologique et évolutif.

- Dans le domaine bactériologique, l'intérêt de l'association Isoniazide-Rifampicine et l'efficacité de l'association Rifampicine - Ethambutol se manifestent par la rapidité de la stérilisation de l'expectoration.

- Dans le domaine radiologique, ces deux associations montrent une efficacité supérieure, à partir du 6ème mois de traitement : pour l'association Isoniazide - Rifampicine dans les tuberculoses moyennement étendues, et pour l'association Rifampicine - Ethambutol, dans les tuberculoses très étendues.

- Dans le domaine clinique et évolutif en revanche, il n'est pas apparu de différence significative entre les trois groupes.

- Actuellement, et selon les données propres à chaque malade, le choix est à faire entre les associations Isoniazide - Rifampicine et Rifampicine - Ethambutol.

o0o

Vu, le Président de Thèse :
Professeur MANIGAND

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur MONSAINGEON

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
Professeur R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - V. ARIOLI, R. PALLANZA, S. FURESZ, G. CARNITI. -

I = A new rifomycin = Rifampicin
Bacteriological studies.

R. PALLANZA, U. ARIOLI, S. FURESZ, G. BOLZONI. -

II - Laboratory studies or the antituberculous activity and preliminary clinical observations.

S. FURESZ, R. SCOTTI, R. PALLANZA, E. MAPELLI. -

III - Absorption, distribution and elimination in man.
Arzneim. Forsch. 1967, 17, 523-537.

2 - J. AUGIER, R. PARROT, G. MARCHAL, P. GILLET. -

Evolution bactériologique composée chez 2 groupes de tuberculeux pulmonaires graves, l'un traité par une association à base de rifampicine, l'autre par une association à base d'I. N. H.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1969, 33, 414-423.

3 - BERGAMINI, V. BACHINI, A. FERRARIO, G. INNOCENTI, G. FOWST. -

Rifampicin = a clinical survey.
Arzneim. Forsch., 1970, 20, 1.546-1.551.

4 - N. BERGAMINI, A. FERRARIO, G. FOWST. -

Considérations sur l'emploi de la Rifampicine dans la tuberculose et sa tolérance dans l'ensemble des cas traités.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1969, 33 bis, 295-305.

5 - E. BERNARD, O. ABADI, S. PRETET. -

Résultats du traitement de routine des tuberculeux pulmonaires traités pour la première fois.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1969, 33, 7, 967-974.

6 - J. BRETEY, H. BOISVERT. -

Mycobacterium scenopei, agent d'affections pulmonaires et "contaminateur".
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1969, 33, 3, 337-348.

7 - P. BOURGEOIS, Cl. SCHIPMAN. -

Traitements d'attaque et traitements de relais de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1969, 33 bis, 239-242.

8 - H. BROCARD, A. BURIN. -

Les rechutes de tuberculose des Noirs Africains traités en France.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1968, 32, 3, 449-457.

9 - H. BROCARD, J. LEPLAIDEUR. -

Les séquelles bronchiques des tuberculoses médiastino-pulmonaires des Noirs Africains immigrés.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1969, 33, 6, 811-817.

10 - H. BROCARD, G. AKOUN, A. DEPIERRE, N. MUON, F.M. TOBE. -

La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tuber. et Pneumol., 1969, 33 bis, 173-173.

11 - G. BROUET, J. MODAI, P. VERGEZ. -

Essais cliniques de la Rifampicine en monothérapie. - Etude des taux sériques.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1969, 33, 1, 27-42.

12 - G. BROUET. -

Action thérapeutique des nouveaux antibiotiques. Critères d'activité.
XVIe Congrès de la Tuberculose, Bordeaux, 1970, (Ed. Masson et Cie).

13 - G. CANETTI, M. LE LIRZIN, G. PORVEN. -

Comparaison entre la rifampicine et l'isoniazide.
Dilutions inhibitrices minimales du sérum de l'homme aux doses thérapeutiques habituelles.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1969, 33 bis, 91-94.

14 - P. CONSTANS, R. PARROT, Ch. COURY. -

La négativation bactériologique et l'évolution anatomique dans les pièces pulmonaires après traitement par la Rifampicine d'une durée inférieure à 10 mois, (10 cas).
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1970, 34, 4, 511-518.

15 - P. CONSTANS, M. SAINT-PAUL, Y. MORIN, G. BONNAUD, M. BARIETY. -

Les taux plasmatiques de rifampicine. Etude des corrélations cliniques et bactériologiques sur 440 dosages.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1969, 33 bis, 97-110.

16 - P. CONSTANS, Y. MORIN, M. SAINT-PAUL, G. BONNAUD, C. COURY, M. BARIETY. -

L'association rifampicine-isoniazide. - Résultats bactériologiques et radio-cliniques du traitement de 56 tuberculoses pulmonaires récentes.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1969, 33 bis, 147-154.

17 - C. COURY, P. CONSTANS, Mlle. H. DE SAXE. -

Les formes graves de tuberculose pulmonaire dans un service parisien de phtisiologie. Etude comparative 1959 - 1969. (A propos de 158 cas).
Rev. Tuberc. et Pneumol. 1969, 33, 8, 1.073-1.090.

18 - C. COURY, P. CONSTANS, R. PARROT, A. BARON. -

Résultats du traitement par rifampicine-isoniazide chez 100 tuberculeux à bacilles sensibles, en expérimentation contrôlée pendant 6 à 24 mois.
XVIe Congrès National de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires (Bordeaux) 2-4 avril 70.

19 - C. COURY, P. CONSTANS, Y. MORIN. -

La tuberculose grave de l'Africain transplanté ; son traitement par un nouvel anti-tuberculeux = la Rifampicine, en association avec l'Isoniazide.
Med. Afr. Noire, 1969, 16, 451-457.

20 - G. CURCI, A. NINNI, V. FABROCINI. -

Ricerche sul legame formacoproteico e. sul. metabolismo dello rifampicine.
La Riforma Medica, 1970, 8, 3-18.

21 - G. DECROIX, B. KREIS, C. SORS, J. BIRENBAUM, M. LE LIRZIN, G. CANETTI, avec la Collaboration de J. DE FAYARD, A. FELDMAN, A. GIRARD, P. GUILLET, J. PECHDO, S. PRETET, M. SAINT-PAUL, J. VERDON. -

Etude comparative du traitement de la tuberculose pulmonaire par l'association rifampicine-isoniazide administrée quotidiennement ou 2 fois par semaine pendant 1 année.
Rev. Tuberc. et Pneumol. 1971, 35, 1, 39-54.

22 - G. DESPIERRES, P. A. BONNET, H. PHELIP. -

La place de la rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
J. Méd. Lyon, 1971, (5 juin).

23 - F. GRUMBACH, G. CANETTI, M. LE LIRZIN. -

Caractère durable de la stérilisation de la tuberculose expérimentale de la souris par l'association Rifampicine - Isoniazide = épreuve de la cortisone.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1970, 34, 2, 312-319.

24 - A. GYSELEN, J. COSEMANS, L. M. LAQUET, E. VANDENBERGH, L. VERBIST. -

Rifampicine = 5 années d'expérience clinique.
Acta. Tuberc. Pneumol. Belg., 1971, 62, 289-307.

25 - A. GYSELEN, L. VERBIST, S. COSEMANS, L. M. LAQUET, E. VANDENBERGH. -

Rifampicine and Ethambutol in the ce-treatment of advanced pulmonary tuberculosis.
Am. Rev. Resp. Dis., 1968, 6, 933.

26 - L. JUSTIN-BESANCON, M. GRIVAUX, J. CHRETIEN, J. C. BAGUET, Ph. DELAVIERRE. -

Les formes anatomo-cliniques de la tuberculose selon les facteurs étiologiques.
Sem. Hôp. Paris, 1966, 42, 1.107-1.109.

27 - L. JUSTIN-BESANCON, H. PEQUIGNOT, J. CHRETIEN, Ph. DELAVIERRE. -

La tuberculose des gens âgés.
Sem. Hôp. Paris, 1965, 41, 1.757-1.765.

28 - B. KREIS, L. ISRAEL, S. PRETET. -

Traitement de la tuberculose pulmonaire par l'association rifampicine-isoniazide-streptomycine et remise au travail dès le 45e jour.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1969, 33, 8, 1.091-1.108.

29 - B. KREIS, J. J. HAZEMANN, S. PRETET, avec la Collaboration de A. SOUKSI, J. WEIL, E. ORIN, A. KEITA. -

La reprise du travail des tuberculeux dès les premiers mois du traitement, (enquête sur 180 malades).
Rev. Tuber. et Pneumol., 1968, 32, 5, 683-706.

30 - B. KREIS, S. PRETET. -

Survivance des bacilles tuberculeux aux traitements associés comportant de la rifampicine.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1970, 34, 3, 429-433.

31 - B. KREIS, G. BOUTONNET. -

Elévation des transaminases et ictères au cours du traitement par la rifampicine associée à l'isoniazide.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1970, 34, 8, 1.097-1.105.

32 - P. LAMY, D. ANTHOINE, G. VAILLANT, J. FROMENT, P. ZUCK, P. GROUSSIN. -

Bilan de 3 ans d'utilisation de la Rifadine.
Ann. Méd. Nancy, 1971, 10.

33 - LAMY, DE LAVERGNE, ANTHOINE, BURDIN, VAILLANT, MOWNEAU, GEORGES, IMBS. -

Les mycobactéries atypiques = discussion de leur rôle pathogène chez l'homme à propos de deux observations anatomo-cliniques d'atteinte pulmonaire.
Ann. Méd. Nancy, 1968, 9, 1.432.

34 - P. LEVI-VALENSKI, H. GIROULLE, R. PLAQUET, J.L. DUPAS, J. ABRIC, Mlle. E. DANSE, P. VOWACHEN. -

Etude des variations des transaminases avant tout traitement et au cours du traitement de la tuberculose par la rifampicine.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1970, 34, 3, 422-428.

35 - R. LESOBRE, J. RUFFINO, L. TEYSSIER, P. DRUTEL, G. BREFORT. -

Epidémiologie de l'ictère chez 1974 tuberculeux hospitalisés, traités ou non par la rifampicine.
Rev., Tuber. et Pneumol., 1970, 34, 2, 296-304.

36 - J. MARCHE, F.C. HUGUES, B. GRAISELY, C. MARCHE. -

Les hépatites ictérigènes au cours des traitements associant isoniazide et rifampicine. Observations cliniques et expérimentales.
Rev. Tuber. et Pneumol. 1971, 35, 1, 55-74.

37 - J. MARTIN-LALANDE, R. JAUBERTIE, A. DJEBBER, PHAM-TRONG QUYEN. -

Ethambutol, Rifampicine = tuberculostatiques majeurs ? (Revue de la litterature et 130 cas personnels).
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1969, 33, 1, 95-111.

38 - A. MEYER, G. NADJAR-FOSSE. -

L'association éthambutol-éthionamide ou éthambutol prothionamide dans certaines formes de tuberculoses pulmonaires.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1969, 33, 2, 251-258.

39 - P. MORERE, J. P. STAIN, J. HUBERT, M. C. CHAUVET. -

Contrôle anatomique et bactériologique de l'efficacité de la rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1970, 34, 434-438.

40 - V. NITTI. -

Experimental and clinical studies on the anti-tuberculous activity of rifampicin alone or combined with other drugs.
Antib. Chemother., 1970, 16.

41 - V. NITTI, G. DE MICHELE, F. IODICE, G. SAULANO. -

Immediate and late results of treatment with rifampicin and its association on fresh cases of pulmonary tuberculosis.
Symp. on rifampicin, Prague, 1970, 98-103.

42 - P. OUDET, G. BURGHARD, A. VANDE VENNE. -

Les conditions nouvelles du traitement de la tuberculose.
J. Med. Strasbourg, 1970 (oct.), 10, 599-604.

43 - M. OURY, E. TUCHAIS, S. VIALLET, G. CHAUVET.

Tuberculoses de première atteinte traitées par l'association isoniazide-rifampicine et surveillées après l'arrêt du traitement.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1971, 35, 8, 819-829.

44 - R. PARROT, R. LAFONT. -

Incidence socio-économique de l'utilisation de la rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Gaz. Méd. Fr., 1971, 19 nov., 35.

45 - R. PARROT, G. MARCHAL, B. DESHAIS, J. AUGIER, P. GILLET. -

Les bacilles tuberculeux non cultivables vus en microscopie en fluorescence. (Etude statistique portant sur l'ensemble de 35.613 fluoroscopies-cultures pratiquées chez les 4.480 tuberculeux pulmonaires sortis du sanatorium entre le 1.1.65 et le 1.10-70).
Rev. Tuberc., 1971, 35, 2, 197-210.

46 - J. W. RALEIGH. -

Rifampicin in treatment of advanced pulmonary tuberculosis. Report of V. A. cooperative pilot study.
Am. Rev. Resp. Dis., 1972, 105, 3, 397-409.

47 - A. TACQUET, B. DEVULDER. -

L'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1968, 32, 5, 729-748.

48 - J. TRICOIRE, L. MARECAUX. -

La rifampicine = son intérêt et ses limites dans les tuberculoses chroniques ou graves d'emblée, avec ou sans éthambutol associé.
Rev. Tuberc. et Pneumol. 1969, 33, 2, 226-241.

49 - J. VIDAL. -

Les risques de rechutes de la tuberculose pulmonaire traitée par antibiothérapie. Bilan dressé après un délai supérieur à 12 ans.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1970, 34, 1, 181-184.

50 - G. WEILL, A. LEVY, J. P. GUIGNON, H. LECOQ, J. M. FRIESS, P. MAMAN. -

Négativation des formes fraîches de tuberculose pulmonaire par traitement classique et association d'antibiotiques comportant la rifampicine, (étude comparative à propos d'une statistique personnelle).
Rev. Tuberc. et Pneumol. 1969, 33, 8, 1.119-1.125.

51 - G. WEILL, VARIN, LEVY, STOECKEL. -

Evolution bactériologique et radiologique de 70 tuberculeux pulmonaires traités par rifampicine.
Rev. Tuberc. et Pneumol. 1969, 33, 2, 279-281.

oOo